

LQB 和 qLQB 模型的创建及在放射性肺损伤中的初步研究

王丽 柏晗 刘志杰 李文辉

650118 昆明, 云南省肿瘤医院放疗中心昆明医科大学第三附属医院放疗中心(王丽、柏晗、李文辉); 650118 昆明医科大学分子临床医学研究院(刘志杰)

通信作者: 李文辉, Email: ky_2015925@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.01.020

【摘要】 目的 基于 LQ 模型建立 LQB 和 qLQB 模型, 初步评估其放射性肺损伤中的有效性。**方法** 随机抽取 45 例胸部肿瘤患者资料, 在医科达 Precise 2.12 TPS 上为每例患者设计计划, 用定性 LQB 和 LKB 模型分别对计划优选结果进行评估。在定性 LQB 模型基础上建立定量 LQB 模型 (qLQB 模型), 用 qLQB 模型计算上述优选计划的放射性肺损伤值, 并将放射性肺损伤值与 LKB 模型计算的 NTCP 值进行配对 *t* 检验。**结果** 定性 LQB 和 LKB 模型对计划评估的吻合率为 96%。qLQB 模型计算的肺损伤值与 LKB 模型计算的 NTCP 值相近 ($P=0.412$)。**结论** LQB 和 qLQB 模型在优选计划和评估放射性肺损伤方面与 LKB 模型有很好的 consistency。

【关键词】 放射性肺损伤; LQ 模型; LQB 模型; LKB 模型; qLQB 模型

Preliminary study and establishment of LQB model and qLQB model for radiation-induced lung injury Wang Li, Bai Han, Liu Zhijie, Li Wenhui

Radiation Oncology Center of Yunnan Tumor Hospital, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China (Wang L, Bai H, Li WH); Molecular Clinical Research Institute of Kunming Medical University, Kunming 650118, China (Liu ZJ)

Corresponding author: Li Wenhui, Email: ky_2015925@163.com

【Abstract】 Objective To build two mathematical models, named LQB model and quantified LQB (qLQB) model, based on the LQ model, and to test their effectiveness in evaluation of radiation-induced lung injury using the Lyman-Kutcher-Burman (LKB) model. **Methods** Firstly, a qualitative LQB model was established. Forty-five patients with thoracic cancer were enrolled as subjects. For each patient, two plans were designed using ELEKTA Precise 2.12 treatment planning system. The plans preferred by the qualitative LQB model and the LKB model were compared. Secondly, a qLQB model was established based on the LQB model. The model was used to calculate the percentage of radiation pneumonitis (RP) for the 45 plans obtained in the first step. Comparison between the percentage of RP and normal tissue complication probability (NTCP) calculated by the LKB model was made by paired *t* test. **Results** In the plans for 45 patients, the coincidence rate of the qualitative LQB model with the LKB model was 96% (43/46). For the 45 plans preferred by the LKB model, there was no difference between the percentage of RP by the qLQB model and the NTCP by the LKB model ($P=0.412$). **Conclusions** The LQB model and the qLQB model are in good accordance with the LKB model in plan preference and evaluation of radiation-induced lung injury.

【Key words】 Radiation-induced lung injury; LQ model; LQB model; LKB model; qLQB model

评估放疗计划的主要目标是期望获得 TCP 和 NTCP。串行器官的 NTCP 与串行器官照射的最大剂量有对应关系; 并行器官的 NTCP 与并行器官照射剂量关系十分复杂。肺是典型的并联器官, 目前临床上常选取 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 等^[1-2] 来评估肺 NTCP 和

放疗计划的可行性。但该方法在优选计划时会有以下困难: 以 V_{20} 为参考, 计划 1 优于计划 2; 以 V_5 为参考, 计划 2 优于计划 1。为克服上述困难和辅助优选计划, 作者尝试建立一个新的生物数学模型—LQB 模型。

材料与方法

1. LQB 模型: (1) 前提条件: 肺并发症概率与肺被损伤的“功能亚单位”数有对应关系, 即被损伤的“功能亚单位”数越多, 并发症概率就越高; 换言之, “功能亚单位”的存活数目越多, 并发症的概率就越低。假设每个“功能亚单位”都包含了肺脏内所有种类细胞, 使“功能亚单位”保持其功能的细胞被致死, 导致“功能亚单位”丧失其功能; 且这(几)种细胞的放射剂量存活曲线满足 LQ 公式。(2) 大致过程: 分两步建立 LQB 模型: 第一步建立定性 LQB 模型, 用来比较同一患者肺在不同照射计划中 SF; 第二步在定性 LQB 模型的基础上, 推导出定量 LQB 模型(qLQB 模型), 用以计算肺在某一计划下的损伤百分数。

2. 模型建立依据^[3-4]: 1956 年, Puck 建立了动物细胞的剂量-存活分数曲线, 即 LQ 模型, 其数学表达式为:

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1),$$

式中 SF 是剂量 D 照射下细胞存活分数, α 和 β 是与细胞类型和射线特性相关的常数。为计算方便将式(1)延展至单位体积 SF:

$$sf = e^{-\alpha d - \beta d^2} \quad (2),$$

式中 sf 是单位体积内细胞在剂量 d 照射下的存活分数, 那么 n 次照射下的 SF 为:

$$sf = (e^{-\alpha d - \beta d^2})^n \quad (3)。$$

从物理计划的微分 DVH 图(dDVH)可得到接受剂量 D 照射的体积公式:

$$V_D = f_1(D) V_s \quad (4),$$

式中 $f_1(D)$ 为接受 D 剂量照射的体积占器官总体积的百分数, V_s 为器官总体积, 则有:

$$d = D/V_D \quad (5),$$

将式(5)代入式(3)可得到单位体积内细胞 n 次照射后的 SF。假设单位体积内的细胞密度为 A, 则单位体积内细胞 n 次照射后 SF 为:

$$a = A sf(n) \quad (6),$$

则所有接受 D 剂量的体积内的 SF 为:

$$b = a V_D \quad (7)。$$

联合公式(1)~(7), 得到公式(8):

$$b = A \times (e^{f_1(D) \times V_s \alpha^2 / \beta})^n \times f_1(D) \times V_s \quad (8),$$

则所有对应剂量下器官内总 SF 为:

$$b_{sum} = \sum_{D=0}^{D=D_{max}} A \times (e^{f_1(D) \times V_s \alpha^2 / \beta})^n \times f_1(D) \times V_s \quad (9);$$

假定接受照射的器官体积为 V, 则损伤器官体积占总体积的百分数为公式(10):

$$RP = \frac{AV - \sum_{D=0}^{D=D_{max}} A (e^{f_1(D) \times V_s \alpha^2 / \beta})^n f_1(D) \times V_s}{AV_s} \quad (10),$$

式(9)、(10)分别为 LQB、qLQB 模型。

2. LKB 模型^[5]: Lyman 于 1985 年首先提出了 S 形剂量效应积分模型, 用来描述正常组织全部或部分体积 V 受到均匀剂量 D 照射后的剂量效应见公式(11):

$$NTCP = 1 / \sqrt{2\pi} \int_{-\infty}^u e^{-t^2/2} dt \quad (11),$$

$$u = (D - TD_{50(1)}) / mTD_{50(1)} \quad (12),$$

式中 m 为器官依赖型无量纲常数, $TD_{50(1)}$ 为全部体积受照射时引起 50% 并发症概率所需剂量。

$$TD_{50(v)} = TD_{50(1)} \times v^{-n} \quad (13),$$

式中 n 为器官依赖型无量纲常数, $TD_{50(v)}$ 为部分体积 v 受照射时引起 50% 并发症概率所需剂量, $v = V_{ref}/V$, 其中 V_{ref} 为接受照射的等效体积, V 为器官的总体积。LKB 模型中以 EUD 替代式(12)中的 D, 得公式(14):

$$u = (EUD - TD_{50(1)}) / mTD_{50(1)} \quad (14),$$

式中 EUD 由公式(15)计算而得:

$$EUD = (\frac{1}{N} \sum_{i=0}^N d_i^n)^{1/n} \quad (15),$$

计算肺 EUD 时 $\sigma = 1$, N 为计算时的采点数。

3. 模型的使用: 随机选取 45 例胸部肿瘤资料, 通过计算机编程从 dDVH 图中的微分曲线中采点获得 $f_1(D)$ 及对应的 D 值; 并在 A、 α 、 β 、 V_s 、n、V 值特定的情况下, 计算出式(9)的 bsum 和式(10)的 RP。两式中的 A 值(肺“功能亚单元”的密度)是很难获得的, 但由于式(9)用来比较同一患者的 2 个计划, 只需要考量 2 个计划中 bsum 的相对大小即可; 式(10)中的 A 值可以约去。因此, 在程序计算中令 A = 1。

4. 3DRT 计划的设计和选取: 随机抽取 45 例胸部肿瘤患者, 在医科达 Precise 2. 12 TPS 上为每位患者设计 2 个 3DRT 计划, 处方 70 Gy 分 35 次, 计划靶区剂量以 ICRU 63 号报告要求为参考达到临床要求, 然后截取每个计划的 dDVH 图共 90 幅。第一步, 分别以定性 LQB 模型[式(9)]和 LKB 模型为 45 例患者优选计划(仅考虑肺损伤), 比较两种模型优选结果的一致性。定性 LQB 模型优选计划时, A 值不影响优选结果, 可令 A 为任意非零常数; α 、 β 取文献中值^[6], $\alpha = 0.031^{-1}$, $\beta = 0.010 \text{ Gy}^{-2}$; V_s 从 TPS 中获得; n=35。在利用 LKB 模型计算 NTCP 时,

$n = 0.65, m = 0.1, TD_{50} = 22 \text{ Gy}^{[7]}$ 。第二步,用 qLQB 模型[式(10)]计算 LKB 优选出的 45 例计划中肺 RP 值,并将 RP 值与 LKB 计算的 NTCP 值进行配对 t 检验。

结 果

1.定性 LQB 模型优选计划结果:以 LKB 模型 NTCP 选出的 45 例计划为参考,定性 LQB 模型能选出 43 例与其相同($P = 0.475$)。

2.qLQB 模型评估计划结果:用 qLQB 模型计算 LKB 优选出的 45 例计划中肺的 RP 值,并将 PR 值与 LKB 计算出的 NTCP 值进行配对 t 检验的结果显示 $P = 0.412$ 。

讨 论

放疗中肺损伤的评估一直是研究热点^[8-9],早期研究主要围绕 V_{20} 展开,RTOG 在一个前瞻性研究中发现 V_{20} 大小与 RP 发生率高和严重程度都明显相关;后有学者临床中发现不仅 V_{20} 要在计划评估中予以考虑,同时还应关注 V_5 、 V_{10} (大体积小剂量)和 V_{30} 、 V_{40} (小体积大剂量)等。目前二者还是争论的问题。

LKB 模型的提出和发展为肺放射性损伤评估提供了全新角度,它能全面反映整个器官或部分器官在接受某一均匀剂量照射下并发症发生概率。随着放疗技术发展,实际放疗中器官吸收剂量的不均匀性在增加,为此创建将不均匀剂量转化成“等效均匀剂量”的数学方法,使得 LKB 模型在临床上发挥作用。LKB 模型是个半经验模型,它的很多参数由临床数据拟合得到,并不是来源于基础放射生物学实验;加之将不均匀剂量转化成“等效均匀剂量”带来的误差,使得 LKB 模型在临床上发挥的作用非常有限,而且“半经验”的属性使得 LKB 的拓展空间很有限。

LQ 模型来源于基础放射生物学实验,这使得它的拓展空间很广阔,而且不需要将器官吸收的不均匀剂量转化成“等效均匀剂量”,应用时十分方便。LQB 模型基于 LQ 模型,其局限主要来源于 LQ 模型局限。LQ 模型不能反映所有剂量区间 $(0, +\infty)$ 与

SF 的关系,不能反映体内细胞增殖、损伤修复等。因此要使 LQB 模型在临床上发挥更好的参考作用,建立体内细胞 LQ 模型可能是未来研究的关键之一。放射性肺损伤是多因素作用的结果,与分子生物学机制、遗传、肺 II 型上皮细胞损伤、血管内皮细胞受损、自由基、患者个体特征等因素密切相关,LQB 模型不能囊括这些因素也是局限之一。

参 考 文 献

- [1] Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, et al. Combined analysis of V_{20} , VS5, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9 (7): 983-990. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000187.
- [2] Garces YI, Miller RC. Lung V_{20} measurements: in regard to Seppenwoolde et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 724-735), and Tsujino et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 1208-1209) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58 (5): 1636. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.12.005.
- [3] Wang L, Li W, Bai H, et al. A bio-mathematical model for parallel organs and its use in ranking radiation treatment plans [J]. Technol Cancer Res Treat, 2012, 11 (6): 583-590.
- [4] Wang L, Li W, Bai H, et al. A quantitative LQ-based model for lung injury in radiotherapy [J]. Technol Cancer Res Treat, 2015, 14 (5): 531-538. DOI: 10.7785/tcrt.2012.500439.
- [5] Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method gerald [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989, 16 (6): 1623-1630. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90972-3.
- [6] Dubray B, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al. Radiation-induced lung damage after thoracic irradiation for Hodgkin's disease: the role of fractionation [J]. Radiother Oncol, 1995, 36 (3): 211-217. DOI: 10.1016/0167-8140(95)01606-H.
- [7] Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms [J]. Radiat Res, 1985, 8: S13-S19. DOI: 10.2307/3583506.
- [8] 徐慧敏,曹建忠,王静波,等.非小细胞肺癌放疗后有症状放射性肺损伤治疗及转归分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2013,22 (3): 201-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2013.03.008. Xu HM, Cao JZ, Wang JB, et al. Management and outcome of symptomatic radiation induced lung injury in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2013, 22 (3): 201-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2013.03.008.
- [9] 舒留洋,陆合明,陈华生,等.四维 CT 联合呼吸门控技术在非小细胞肺癌放疗中的剂量学研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2014,23 (2): 97-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.02.004. Shu LY, Lu HM, Chen HS, et al. Dosimetric study of four-dimensional CT combined with respiratory gating in radiotherapy in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2014, 23 (2): 97-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.02.004.

(收稿日期:2015-09-09)